DIE BEZIEHUNGEN SCHILDDRÜSE - THYMUS BEI DER HYPERTHYREOSE

Ernst Fleischmann

1972

Aus der Krankenanstalt des III. Ordens, München-Nymphenburg
Leitender Arzt: Dr. A. Weidinger

DIE BEZIEHUNGEN SCHILDDRÜSE - THYMUS BEI DER HYPERTHYREOSE

Ein Beitrag zum Thymusproblem

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt
von

Ernst Fleischmann
aus
Ingolstadt

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Rueff

Korreferent: Prof. Dr. Zenker

Dekan: Prof. Dr. med. Spann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 7. 1972

Ich danke Herrn Chefarzt Dr. med. A. Weidinger für die Themastellung und seine stets freundliche und umsichtige Hilfe bei der Ausarbeitung.
Herrn Prof. Dr. Rueff danke ich für die Übernahme der Doktorarbeit.

GLIEDERUNG

A. Einleitung: Geschichtliche Daten über das Krankheitsbild der Hyperthyreose

B. Die hyperthyreotische Krise

C. Stellung des Thymus im Organismus

I. Erläuterungen zur Physiologie des Thymus

1. Pränatale Entwicklung des Organes
2. Postnatale Entwicklung des Organes
3. Histologie
4. Gefäßversorgung
5. Reaktion des Thymus auf Hormone
   a) Nebennierenrindenhormone
   b) Sexualhormone
   c) Schilddrüsenhormone

II. Der Thymus im hyperthyreotischen Formenkreis

D. Eigene Kasuistik

I. Problemstellung

II. Bearbeitung

E. Diskussion

F. Zusammenfassung

A. EINLEITUNG

Die Hyperthyreose ist im geschichtlichen Bild der Medizin eine relativ junge Erscheinung. Abgesehen von der Beschreibung eines persischen Arztes aus dem 12. Jahrhundert finden sich erstmals zu Beginn des 19. Jahrhunderts Mitteilungen über das auffallende Bild der ausgeprägten Hyperthyreose. Eine Beobachtung von C.H. PARRY aus dem Jahre 1786 wurde lange nach seinem Tode, 1825, mitgeteilt. Zehn Jahre später folgte die Beschreibung von GRAVES und 1840 die Mitteilung BASEDOW's über vier Fälle mit der typischen "Merseburger Trias". 1860 schlug TROUSSEAU den zum Teil heute noch gebräuchlichen Namen "Graves Disease" vor. Man betrachtete damals die Erkrankung als cardiale Neurose (STOKES) und sah sie, bis zum Ende des 19. Jahrhunderts, als irgendwie vom Nervensystem abhängig an.

1880 nahm LOUIS REHN, der überzeugt war, daß bei der Hyperthyreose eine Überfunktion der Schilddrüse vorliege, die erste Thyreoidektomie in Deutschland vor, jedoch wurde dem wenig Beachtung gezollt.

PLUMMER und BOOTHBY vermuteten 1924 außer der Überfunktion auch eine Dysfunktion der Schilddrüse im Sinne eines ungenügend jodierten Thyroxins.

HAARINGTON, der am Heiligen Abend 1914 erstmals Thyroxin synthetisierte, trat dieser Meinung 1927 entschieden entgegen. Inzwischen war auch KENDALL 1915 die Darstellung des Thyroxins gelungen.

PLUMMER unterschied 1912 vom Morbus Basedow noch zwei weitere Formen der Hyperthyreose:

1. Adenome mit gesteigerter Funktion und ohne Exophthalmus - die toxischen Adenome -
2. ebenfalls meist ohne Exophthalmus: Strumen mit regressiv veränderten Knoten und paranodulär hochaktivem Gewebe - die secundär basedowifizierten Strumen -

Diese Einteilung des hyperthyreotischen Formenkreises hat sich im wesentlichen bis heute behauptet. Mit zunehmender Verfeinerung der diagnostischen Möglichkeiten erfolgte lediglich eine zusätzliche Differenzierung in kompensierende und dekompensierende Hyperthyreosen (JAHN). Diese letztgenannte Einteilung entstand auf Grund der klinischen Erfahrung, daß es Steigerungen der Schilddrüsenaktivität gibt, die in abnormen hormonalen Korrelationen der innersekretorischen Organe begründet sind (z.B. Wachstum, Schwangerschaft) und solche, bei denen eine Erkrankung der Schilddrüse selbst vorliegt. Eine Trennung der einzelnen Krankheitsbilder ist jedoch nicht immer durchführbar.

Die Ätiologie der Hyperthyreose ist heute noch völlig, die Pathogenese weitgehend unklar. In letzter Zeit sind zwar Anhaltspunkte für ein autoimmunilogisches Geschehen bei der Hyperthyreose in den Blickpunkt gerückt, es ist jedoch noch nicht bekannt, welche Rolle sie bei der Pathogenese spielen. Mit gleicher Unsicherheit sind Erwägungen über eine etwaige ursächliche Rolle des Hypophysenvorderlappens oder gar des Diencephalons belastet. Im wesentlichen handelt es sich bei der Hyperthyreose um eine unter Umständen sogar exogen durch Jodzufuhr ausgelöste autonome Hyperaktivität der Schilddrüse oder eines Teils derselben, die mit einer pathologischen Belastung oder mit einem Defekt des Regulationssystems

zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse einhergeht (KLEIN, E.). Die schwerste und prognostisch ungünstigste Verlaufsform der Hyperthyreose ist ein als "hyperthyreotische Krise" oder auch "Coma basedowicum" bezeichnetes Krankheitsbild, das seit Einführung der antithyreoidalen Substanzen in die Schilddrüsentherapie immer seltener auftritt.

B. DIE HYPERTHYREOTISCHE KRISE

Wie wir heute wissen, gibt es innerhalb des normalen hormonalen Geschehens keine isolierte Reaktion und jede Störung des physiologischen Gleichgewichts hat eine Serie von Haupt- und Nebenreaktionen zur Folge. In besonderem Maße gilt das für die hyperthyreotische Krise, die als Exacerbation aller Symptome der Hyperthyreose anzusehen ist (REINWEIN, RICHARD und ZENKER). Die Ursache der Krise ist in der Schilddrüse selbst oder in einer direkt oder indirekt vom Hypophysen-Zwischenhirn-System ausgehenden Regulationsstörung zu suchen. Dementsprechend steht auch bei der medikamentösen Behandlung der hyperthyreotischen Krise die Dämpfung des Hypophysenvorderlappens mit an erster Stelle, und die erfolgreiche Anwendung von ACTH und Cortison spricht dafür, daß dabei vielleicht weniger eine Hyperthyroxinämie als vielmehr eine Überproduktion von thyreotropem Hormon vorliegt (HAUMANN et al.). Sicherlich hat dies aber nur für einen gewissen Teil der Hyperthyreosen Gültigkeit.

Die Symptomatik der hyperthyreotischen Krise ist durch zunehmende Unruhe, Delirien, Erbrechen, Durchfälle,

Exsiccose, Hyperpyrexie und schwerste Tachykardie mit Arrhythmie und Vergrößerung der Blutdruckamplitude bekennzeichnet. Der im Plasma von Hyperthyreosekranker erhöhte Anfall freien Adrenalins, hervorgerufen durch die Verminderung der Bindungsaktivität pro Einheit Herzgewicht (GOLDFIEN et al., WURFMANN), legt einerseits den Schluß nahe, daß darauf zu einem gewissen Grade die geschilderten cardialen Erscheinungen zurückzuführen sind, zumal durch das Thyroxin eine Sensibilisierung des Organismus gegenüber Adrenalin erfolgt (HAUMANN, FOLKMAN and EDMUNDS, ABELIN); zum anderen sind sie natürlich das Ergebnis der gesteigerten Anforderungen infolge einer erhöhten Stoffwechsellage.

Im Hinblick auf die postoperative hyperthyreotische Krise sind die Untersuchungen von F. KRÜCK beachtenswert. Er stellte fest, daß in der postoperativen Phase ein Anstieg der Katecholaminaktivität erfolgt, der klinisch in Form einer Tachycardie zum Ausdruck kommt. Ob und inwieweit dadurch im Falle einer Hyperthyreose eine Steigerung einer schon bestehenden Tachycardie bewirkt wird, kann nur vermutet werden. Auf Grund des oben Gesagten ist jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit ein zusätzlicher negativer Effekt auf die Herz-Kreislauf-Situation zu erwarten.

Während das Verhalten des Nebennierenmarks beim hyperthyreotischen Geschehen noch weitgehend unklar ist (HARRISON), bietet die Nebennierenrinde umso mehr Einblick. Nach Untersuchungen von EHRENBRAND erfolgen die Nebennierenrindenveränderungen in genauer Abhängigkeit von einem rhythmischen Funktionswechsel der aktivierten Schilddrüse. Bei vermehrter Thyroxinausschwemmung findet sich das Bild progressiver, bei verminderter Thyroxinausschwemmung das regressiver Transformationen. Als

übergeordnetes Organ ist der Hypophysenvorderlappen anzusehen, dessen Sekretionsleistungen bei der Hyperthyreose einem ständigen Phasenwechsel zwischen adrenocorticotropem Hormon und thyroid-stimulierendem Hormon unterworfen sind (KRACHT). Schematisch betrachtet hat die vermehrte Abgabe des einen Prinzips eine verminderte Ausschüttung des anderen zur Folge. So führt der erhöhte Thyroxinanfall zu einer Bremsung der Thyreotropinbildung, was wiederum eine vermehrte Abgabe von ACTH und eine Hypertrophie der Nebennierenrinde zur Folge hat. Ganz allgemein ist die geschilderte Nebennierenrindenhypertrophie als ein gegenregulatorischer Prozess anzusehen. Durch Vergrößerung der Sekretionskapazität versucht der Organismus vermittels der anabolen Rindenhormone einen Ausgleich zu der hyperthyreotischen Erhöhung im Gesamtstoffwechsel zu schaffen.
Der Ausbruch der hyperthyreotischen Krise scheint erst dann zu erfolgen, wenn sich infolge der ständig erhöhten Anforderungen des hypermetabolischen Zustandes einerseits und eines neu hinzutretenden Stress andrerseits, wie es z.B. das Operationstrauma oder ein Infekt darstellt, eine absolute Nebennierenrindeninsuffizienz einstellt. Dahingehend stimmen auch viele neuere und ältere Befunde überein, denenzufolge bei schweren Hyperthyreosen trotz gleichzeitigem Hyperkortikalismus eine signifikante Nebennierenrindeninsuffizienz eintritt (VRBOVA, KEMINGER und PITIBAUER, LIEBEGOTT, BERRI, SELYE und STONE, DEANE und GREEP, KADAS und FARKAS, BIROSZ et al., TONUTTI, FACHET et al., REINWEIN). Zu diesem Zeitpunkt erscheint die Schilddrüse nur noch als ein untergeordnetes Glied innerhalb der nach F. HOFF zu Funktionskreisen zusammengefaßten endokrinen Organe.

C. STELLUNG DES THYMUS IM ORGANISMUS

I. Erläuterungen zur Physiologie des Thymus

Der Thymus gehört seit seiner Entdeckung zu den meistdiskutierten Organen des menschlichen Körpers. Unzählige Vermutungen und Theorien über seine Aufgabe, die sich letzten Endes fast sämtliche als ungenügend fundiert erwiesen, lösten einander ab. Nun haben, angeregt durch die Leukoseforschung der letzten zwanzig Jahre, die experimentelle Immunologie und Embryologie zu der Entdeckung geführt, daß der Thymus ein Schlüsselorgan für die Immunität ist. Damit ist dieses Organ erneut in den Brennpunkt des Interesses gerückt.

MILLER und seine Mitarbeiter haben 1964 zwei grundlegende Tatsachen entdeckt: Thymektomie bei neugeborenen Mäusen verhindert die Entwicklung immunologischer Funktionen, während derselbe Eingriff bei erwachsenen Mäusen keinen nachweisbaren Einfluß auf die immunologischen Funktionen ausübt. Zerstört man hingegen das lymphatische Zellsystem der im Erwachsenenalter thymektomierten Mäuse, durch Röntgenbestrahlung, so bleibt die Regeneration desselben und damit die Wiederherstellung der immunologischen Kapazität der Versuchstiere aus. Somit ist der Thymus als Schrittmacher des lymphatischen Apparates anzusehen, dessen Vorhandensein Voraussetzung für spezifische Immunreaktionen ist.

Der Thymus kommt nur bei Vertebraten vor. Zum Zeitpunkt der Geburt ist er das bei weitem größte lymphoide Organ, während die Lymphknoten und die lymphatischen Anteile der Milz nur spärlich entwickelt sind. Morphogenetische Studien zeigen, daß die ersten Lymphocyten stets im Thymus (bei Vögeln auch in der Bursa Fabricii - ein mit lymphoepithelialem Gewebe ausgekleidetes, am Ende des Darmtraktes gelegenes Bläschen) heranreifen, während sie erst später in Blut, Milz, Knochen-

mark, Lymphknoten und Magendarmtrakt auftauchen.
Während die Wirbellosen pathogene Keime durch Phagozytose und enzymatische Mechanismen bekämpfen, entwickeln die meisten Vertebraten dagegen spezifische humorale und zelluläre Immunreaktionen. So weisen bereits die Knochenfische, Amphibien und Reptilien, gestützt auf ein organisiertes lymphatisches Gewebe und Serum-Immunglobuline, dieselbe hochspezialisierte immunologische Kapazität wie die Säugetiere auf (HILDEMANN 1961). Diejenigen Wirbeltiere jedoch (z.B. der primitive Inger Eptatretus stouti und das etwas höher stehende Neunauge), denen keine spezifischen Immunantworten nachgewiesen werden können, besitzen auch weder Serum-Immunglobuline noch organisierte lymphatisches Gewebe oder gar einen Thymus (PAPERMASTER 1963).

"Es scheint somit in der Phylogenese das Auftreten immunologischer Kapazität mit der Entwicklung von Thymus und organisiertem lymphatischem Gewebe gekoppelt zu sein"(MILLER 1964). Mittlerweile wurde der Beweis erbracht, daß der Lymphocyt als immunologisch kompetente Zelle betrachtet werden muß (GOWANS et al. 1962). Immunologische Kompetenz nennt man die Fähigkeit einer Zelle, auf einen Antigenreiz hin eine spezifische Immunreaktion einzuleiten.

1. Pränatale Entwicklung des Gesamtorganes

Der Thymus der Säuger entwickelt sich als paarige Ausstülpung aus dem Ektoderm der 3. und 4. Schlundtasche. Die epithelialen Schläuche wandeln sich in solide Stränge, welche Seitenzweige treiben: Vorläufer der späteren Lobuli. Der Zusammenhang mit dem Mutterboden geht bald verloren. Gefäßsprossen des umgebenden Mesenchyms dringen in die epitheliale Anlage ein und zerklüften sie.

Beim Menschen wird die Thymusanlage erstmals in der 6. Embryonalwoche erkennbar. Bei 40 - 50 mm langen Keimlingen

können bereits Rinde und Mark unterschieden werden, und bei 65 - 75 mm langen Embryonen erscheinen die ersten Hassal'schen Körperchen (TESSERAUX 1959). Die Zunahme des prozentualen Anteils des Thymus am Gesamtkörpergewicht ist zunächst regelmäßig, flacht aber während des letzten Drittels des Fötallebens ab. Bereits schon vor der Geburt setzt beim Menschen der kontinuierliche Rückgang des Thymusgewichts ein (KAY et al. 1962).

2. Postnatale Entwicklung des Thymus

Das Geburtsgewicht eines normalen menschlichen Thymus beträgt ca. 10 - 15 gr. Zum Zeitpunkt der Pubertät erreicht er mit 30 - 40 gr. sein höchstes Gewicht, um danach langsam zu atrophieren. Allerdings ist der Thymus des jungen Erwachsenen noch von respektabler Größe. Dies wurde über lange Zeit verkannt, da das zur Untersuchung gelangte Sektionsmaterial meist hochgradig verändert ist. Die Stressfaktoren bei Krankheiten und Unfällen, die nicht augenblicklich zum Tode führen, verursachen eine rapide Schrumpfung des Organes. "Soweit bei plötzlich erfolgtem Tode aus unklarer Ursache bei Kindern oder jungen Erwachsenen ein großer Thymus gefunden wurde, schrieb man dies einem obskuren Status thymo-lymphaticus zu, ohne zu erkennen, daß gerade in diesen seltenen Fällen ein in der Tat normaler Thymus zur Beobachtung kam" (MILLER 1964). Die physiologische Thymusinvolution ist durch einen langsamen, progressiven Schwund besonders der corticalen Lymphocyten und auch der Hassal'schen Körperchen, zunehmende Fibrose und Substitution des Thymusgewebes durch Fettzellen gekennzeichnet. Immerhin enthält der Thymusrestfettkörper von Greisen regelmäßig noch vereinzelte Parenchyminseln.

3. Histologie des Thymus

Der Thymus besteht aus einer dicken peripheren Rinde und einem zentralen Marklager. Er enthält zur Hauptsache zwei Zelltypen: Lymphocyten und reticuläre Elemente.

Letztere sind im Mark besonders deutlich; es sind dies große Zellen mit farblosem, undeutlichem Cytoplasma und einem ovalen, locker aufgebauten Kern. Sie bilden ein lockeres Zellnetz, in dessen Maschen die Lymphocyten enthalten sind. Andere reticuläre Zellen sind typische Makrophigen mesenchymaler Herkunft. Die im Cortex älterer Mäuse beobachteten Perjodsäure-Schiff-positiven Riesenzellen (METCALF und ISHIDATE) sind wahrscheinlich reticulärer Natur (MILLER).

Das Mark ist durch die Anwesenheit der Hassal'schen Körperchen gekennzeichnet: konzentrische Aneinanderlagerungen abgeplatteter und spindelförmiger Epithelzellen mit großen blassen Nuclei und schwach acidophilem Cytoplasma. Aus ihrem Verhalten läßt sich schließen, daß sie einen typischen Zyklus von Neubildung, Nekrose und Resorption durchlaufen. Die Bedeutung des Vorganges ist völlig ungeklärt (MILLER). In meistens älteren involuierten Thymi, besonders aber nach experimenteller Erzeugung einer massiven Rückbildung durch Oestrogene oder Cortison, sind Strukturen beschrieben worden, die entweder als degenerative Veränderungen oder als in bestimmten Situationen zu Tage tretender sekretorischer Apparat aufgefaßt werden können. Es ist zwar bislang noch nicht gelungen, einen azellulären spezifischen Thymusfaktor zu ermitteln, doch läßt sich aus den tierexperimentellen Beobachtungen mit großer Wahrscheinlichkeit die Existenz eines aufs engste mit den immunologischen Vorgängen des Organismus verknüpften humoralen Thymusfaktors annehmen (MILLER). Das Gesamtorgan unterscheidet sich von allen anderen lymphatischen

Strukturen durch mehrere spezielle Eigenschaften; so treten z.B. Hassal'sche Körperchen und reticuloepitheliale Zellen nur im Thymus auf, die Mitosehäufigkeit ist etwa siebenmal höher als in anderen Organen, es gibt keine Keimzentren und die Zahl der Plasmazellen ist weit geringer als in Lymphknoten oder Milz.

4. Gefäßversorgung

Die arterielle Blutversorgung des Thymus erfolgt durch Äste der Aa. thyr. inferiores und Aa. mammariae int. Sie lösen sich in der Thymusrinde in ein kapilläres Netzwerk auf, das nach dem Mark zu in venöse Hohlräume konvergiert.

Die Existenz eines Lymphgefäßsystems im Thymusparenchym ist umstritten und Ursprung und Verteilung allenfalls beschriebener Lymphgefäße sind nicht geklärt (TESSERAUX).

5. Reaktion des Thymus auf Hormone

a) Nebennierenrindenhormone

Es ist experimentell gesichert, daß den Glukokortikoiden ein thymo-lymphoklastischer Effekt zukommt (HECHTER, DORFMAN and DORFMAN, STEPHENSON, RICHARD). SELYE (1936) erkannte als erster, daß eine klare Beziehung zwischen Nebennierenrinden-Hypersekretion und akuter Thymus-Involution besteht. Adrenalektomie oder Hypophysektomie gehen mit Lymphozytose im Blut und einer Hyperplasie des Thymus sowie einer auffallenden Entfaltung der lymphatischen Apparate in Milz und Lymphknoten einher (TONUTTI). Zufuhr von Cortison bewirkt beim normalen sowie adrenalektomierten oder hypophysektomierten Tier eine beträchtliche Abnahme der zirkulierenden

Lymphozyten sowie eine Involution des Thymus. Die gleiche Erscheinung ist bei exogener ACTH-Zufuhr oder als Folge endogener ACTH-Ausschüttung im Rahmen von Stress-Situationen zu beobachten (BEITZKE 1951, MILLER). Auch hierbei ist die Wirkung von Glukokortikoiden maßgeblich, die in diesen Fällen endogen entstehen.

Nach neuesten Auffassungen kommt allein dem Cortison eine direkte lymphocytenreifende und lymphocytendestruierende Wirkung zu; kann ein Corticoid von der Zelle nicht in Cortisol umgebaut werden, so fehlt jeglicher Effekt auf das lymphatische Gewebe (DOUGHERTY et al. 1962). So kommt es bei Cortisolmangel oder einer Veränderung der Corticoidsynthese in der Nebennierenrinde zur Thymushyperplasie, Vermehrung der Masse der peripheren lymphatischen Organe und zur Lymphocytose.

b) Sexualhormone

Androsteron, Testosteron, 5-Androstendiol usw. führen bei intakten oder kastrierten Tieren zu schwerer akzidenteller Thymusatrophie (MILLER). Auch oestrogene Hormone sowie hochdosiertes Progesteron bewirken akute Involution dieses Organes, wobei Oestrogene bedeutend wirksamer sind als Androgene (SCHACHER et al.).

Der Thymus geschlechtsreifer und seniler weiblicher Mäuse ist signifikant größer als derjenige von Männchen desselben Alters (SANTISTEBAN). In der Schwangerschaft und während der Lactation kommt es zu einer temporären, massiven Involution des Thymus, während die oberflächlichen Lymphknoten in vielgeringerem Ausmaß und verzögert reagieren (PEPPER).

c) Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüsenhormone entfalten deutliche direkte und indirekte Wirkungen auf das gesamte lymphatische System.

Sie führen allgemein zu einer Steigerung der Lymphopoese und Erhöhung des Gewichts der lymphatischen Organe (DOUGHERTY 1952).

Der hyperplastische Thymus bei schweren Hyperthyreosen ist ein klassisches pathologisch-anatomisches Phänomen. Histologisch wird bei der Hyperthyreose Lymphfollikelbildung im Thymus beobachtet (SLOAN, McEACHERN und PARNELL).

Wiederholte Thyroxingaben an junge Meerschweinchen bewirken eine Vermehrung der Zahl der lymphatischen Elemente im Gesamtthymus und eine Erhöhung der reticuloepithelialen Elemente der Rinde (ERNSTROEM und GYLLENSTEIN). Als hierfür zugrunde liegendes Wirkungsprinzip vermutet TOMKINS die Aktivierung eines noch unbekannten Leberenzymsystems durch die Schilddrüsenhormone, das einen Teilschritt auf dem Weg zur Konjugation und Exkretion der Steroide kontrolliert. Des weiteren sollen L- und D-Trijodthyronin die Kapazität von Lymphozyten zur Konversion von Cortison zu Cortisol und damit das Zellwachstum vermehren (DOUGHERTY et al.). Schließlich ist die Nebenniereninvolution durch Thyroxin und damit der Wegfall des thymo-lymphoklastischen Effektes als Ursache dieser Erscheinungen in Rechnung zu stellen (MILLER).

II. DER THYMUS IM HYPERTHYREOTISCHEN FORMENKREIS

Das Vorkommen einer Thymushyperplasie (Thymus persistens) bei der Hyperthyreose ist seit langem bekannt (HEILMEYER, PALTAUF, SALLER, SUNDER-PLASSMANN, MARINE, HAMMAR u.a.). Sie verleitet den pathologischen Anatomen bei tödlich verlaufenden hyperthyreotischen Krisen immer wieder zu der wenig befriedigenden Diagnose eines Thymus persistens oder eines status thymolymphaticus als letzte Todesursache, da oft außer dem hypertrophischen Thymus und der gleichzeitigen Hyperplasie

des lymphatischen Apparates nur dürftige, morphologische kaum faßbare Veränderungen vorzufinden sind (K.KEMINGER 1957). Ebenfalls nicht selten ist diese Diagnosestellung bei plötzlichen Todesfällen, die - meist unter anginapectoris-ähnlichen Erscheinungen - nach körperlicher Überanstrengung auftreten. Letztere sollen nach BEITZKE durch das Manifestwerden einer bis dahin latenten Nebennierenrinden-Insuffizienz bedingt sein. Die Hyperplasie des Thymus und des lymphatischen Apparates bedeuten nur Ausdruck und Grad der Insuffizienz.

Der Gedanke, daß die Hyperplasie des Thymus für den tödlichen Ausgang bei Operationen an hyperthyreoten Strumen verantwortlich oder zumindest daran beteiligt sein könnte, ist nicht neu (ASCHOFF, WITTELS, KLOSE u.a.). Allein die Prägung des Begriffs "thymischer" Basedow (HART 1923) zeugt von der Intensität, mit der man in dieser Richtung Zusammenhänge zu sehen glaubte. Es wird sogar von Versuchen berichtet, bei schweren Hyperthyreosen durch alleinige Thymusextirpation, ohne die Schilddrüse operativ anzugehen, eine Besserung des Leidens zu erzielen - angeblich mit Erfolg (GARRE 1910, v. HABERER). Es bleibt jedoch die Frage offen, inwieweit es sich bei diesen Krankheitsfällen nicht um vegetative Fehlregulationen (WEISSBECKER, DENNIG) gehandelt haben kann, deren Erkennung und exakte Abgrenzung von einer echten Hyperthyreose für die damalige Zeit noch äußerst schwierig gewesen sein dürfte.

Viele Wissenschaftler (SAUERBRUCH, NEUMEYER, GULEKE, v.REDWITZ, CAPELLE und BAYER, GARRE, v.HABERER, KLOSE) maßen in der Mehrzahl der schweren Hyperthyreosefälle sowohl der Schilddrüse als auch dem Thymus eine gleichermaßen pathologische Tätigkeit bei und empfahlen demgemäß, gleichzeitig mit der Strumaresektion eine Thymusresektion durchzuführen. Diese Maßnahme wurde durch die Untersuchungen von H. ADLER gestützt, der annahm, daß es sich bei der Adynamie bei schweren Hyperthyreosen um

eine Myasthenia gravis pseudoparalytica handle.. Nach den Erfahrungen M. KIRSCHNER's stimmten jedoch diese Überlegungen nicht mit den praktischen Ergebnissen überein, da sich die Todeszahlen bei operativ behandelten schweren Hyperthyreosen durch die gleichzeitige Thymusresektion nicht verringern liessen. Die Schwierigkeit der richtigen Thymusbewertung bei der Hyperthyreose wird deutlich in der Diskrepanz der einzelnen Theorien. Ausgehend von den Verfechtern des "thymogenen Basedow" kann man über sämtliche theoretischen Kombinationsmöglichkeiten eine Linie bis zum anderen Extrem verfolgen: der antithyreoidalen Wirkung des Thymus. Während MELCHIOR 1931 die Thymushyperplasie noch als zumindest bedeutungslos hinstellte, legten andere (HAMMAR, RATHKE, ASCHOFF, GEBELE, KLEIN, SALLER u.a.) sie als Funktionshyperplasie aus in dem Sinne, daß die Thymusdrüse die Überfunktion der Schilddrüse hemme.

Obwohl es bis heute nicht gelungen ist, aus dem Thymus ein Hormon zu isolieren (MILLER), wurde verschiedentlich der Versuch unternommen, durch Injektion oder perorale Verabreichung von Thymussubstanz eine Besserung der Hyperthyreose zu erzielen.(z.B. Thymin Poehl - Dosierung: 3 x tägl. 1-3 Tabletten - nach Saller). Die Ergebnisse waren uneinheitlich und zweifelhaft.

Seit PALTAUF, der 1889 und 1890 erstmals eine Hypertrophie des Thymus als Ursache plötzlicher Todesfälle anführte, hat es nie an Bemühungen gefehlt, eine Klärung der Zusammenhänge zwischen Schilddrüse und Thymus herbeizuführen, und sicher haben gerade die unbefriedigenden Resultate als ständig neuer Ansporn gedient. Wenn auch der Thymushyperplasie verschiedentlich nicht mehr die Bedeutung wie in früheren Jahren zugemessen wird (E. ADLER, ZIEGLER), so gibt es doch aus neuerer Zeit vielfache Überlegungen und Experimente. Nach KRACHT ist die Hyperplasie des Thymus und des lymphatischen Apparates bei Hyperthyreose in Verbindung mit chronischer

Nebennierenrindeninsuffizienz allein Ausdruck eines ACTH-Defizits. Die Untersuchungen von FACHET ergaben, daß durch Thymektomie bei zuvor mit Thyroxin behandelten jungen Ratten entscheidende Veränderungen am Zustandsbild der Schilddrüse sowie der Hypophyse hervorgerufen wurden. Es konnte am 12. Tag nach der Thymektomie histologisch eine milde Hypofunktion festgestellt werden.

Nachdem die gewichtige Rolle der Nebennierenrinde im hyperthyreotischen Geschehen hinlänglich bekannt und von zahlreichen Autoren bestätigt ist, veranlaßte dies FACHET et al. 1964 zu Experimenten, die klären sollten, welchen ursächlichen Anteil der Thymus an der durch Schilddrüsenüberfunktion hervorgerufenen Nebennierenrinden-Überfunktion hat. Dabei wurde gefunden, daß Thyroxin sowohl die Corticosteroidproduktion in vitro als auch den Corticosteronspiegel im Blut ansteigen ließ - eine zu erwartende Reaktion infolge der gesteigerten Stoffwechsellage nach Schilddrüsenhormongeben. Dieser Anstieg war jedoch bei thymektomierten Tieren weniger deutlich als bei scheinthymektomierten. Der Verfasser schließt daraus, daß der Thymus nicht ohne Einfluß auf die mit Hyperthyreose vergesellschaftete Nebennierenrinden-Überfunktion ist.

Mit völlig anderen Überlegungen wie FACHET und seine Mitarbeiter ging CHERDYNTSEV an das Thymusproblem heran. Er setzte seinen Untersuchungen voraus, daß das gegenseitige Verhalten der endokrinen Drüsen hauptsächlich durch das Zentralnervensystem und seinen höchsten Teil, die Großhirnhemisphären, reguliert wird. Bei den sodann geschilderten Versuchen an Kaninchen wurden einmal die Großhirnhemisphären entfernt, beim anderen Mal erfolgte gleichzeitig die Entfernung der Hemisphären und des Thymus. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Schilddrüsenaktivität der Versuchstiere festgestellt werden. CHERDYNTSEV meint daraus schließen zu können, daß den Großhirnhemisphären im Zusammenspiel zwischen Thymus und Schilddrüse eine wichtige Rolle

zukommt. Obwohl sich bisher außer bei FACHET kein experimenteller Nachweis einer Korrespondenz zwischen Schilddrüse und Thymus erbringen ließ, wurden immer wieder Versuche in dieser Richtung unternommen. Das folgende Kapitel soll hierzu ein weiterer Beitrag sein.

D. EIGENE KASUISTIK

a) Problemstellung

Seit vielen Jahren wurde auf Grund der in der Literatur erfolgten Veröffentlichungen sowie eigener Erfahrungen ein Zusammenhang zwischen Thymushyperplasie und Hyperthyreose vermutet im Sinne einer Aktivierung der Schilddrüse durch den Thymus. Deshalb wurde vereinzelt bei schweren Hyperthyreosen zur Ausschaltung des Thymus die präoperative Röntgenbestrahlung durchgeführt. Außerdem traten in den ersten Nachkriegsjahren relativ gehäuft tödlich verlaufende hyperthyreotische Krisen auf, wobei die Obduktion jedesmal als wahrscheinliche Todesursache eine Thymushyperplasie ergab. Aus diesen Gründen wurde an unserer Klinik seit dem Jahre 1952 bei jeder operativ behandelten Hyperthyreose intraoperativ nach dem Thymus gesucht und dieser so weit als möglich entfernt. Man hoffte, durch diese Maßnahme der sonst so gefürchteten postoperativen hyperthyreotischen Krise von vornherein eine mildere Verlaufsform geben und Todesfälle vermeiden zu können.

Das Ziel der nun folgenden eigenen Untersuchungen ist es, aus der Analyse des zur Verfügung stehenden Krankengutes den Nachweis der bisher lediglich auf Vermutungen basierenden Zusammenhänge zu erbringen.

b) Bearbeitung

Als Richtschnur für die Untersuchungen dienten drei Arbeitshypothesen:

1. Je schwerer die Hyperthyreosen, desto häufiger das Auftreten einer Thymushyperplasie.
2. Eindämmung der postoperativen hyperthyreotischen Krisen nach Zahl und Ausmaß durch die Thymusresektion.
3. Vermeidung tödlich verlaufender postoperativer hyperthyreotischer Krisen durch die Thymusresektion.

Untersucht und analysiert wurde das Krankengut der Jahre 1952 bis einschließlich 1963 unter Einbeziehung der Strumarezidivfälle. Malignome wurden bei der Erstellung der Statistik ausgeschlossen.

Im folgenden wurde bewußt die Bezeichnung "Hyperthyreose" verwendet, da dieses Krankheitsbild alle Schweregrade sowie alle möglichen Kombinationen von Einzelsymptomen umfaßt, so daß sich andere Synonyma wie "Thyreotoxikose" oder "Morbus Basedow", auf deren Entstehung im Einleitungsteil bereits hingewiesen wurde, erübrigen (KLEIN, E.).

Zu Tabelle 1:

In den aufgeführten 12 Jahren wurden 7485 Strumen operativ behandelt, darunter 1222 Hyperthyreosen aller Schweregrade, das bedeutet einen Anteil von 16,3 %.

Bei den 1222 Hyperthyreosen konnte 122 mal, das entspricht knapp 10 %, ein hyperplastischer Thymus nachgewiesen und reseziert werden.

Tabelle 1

Jahr	Struma-resektionen	davon Hyperthyreosen	davon mit Thymusresektion
1952	676	95	11
1953	668	120	11
1954	598	87	4
1955	591	57	9
1956	602	133	19
1957	599	117	13
1958	572	100	14
1959	644	116	12
1960	660	105	13
1961	574	108	2
1962	644	94	7
1963	657	88	7
Gesamt-zahl	7485	1222	122

Tabelle 2

Jahr	A		B		C	
	Anzahl	T.	Anzahl	T.	Anzahl	T.
1952	41	1	23	4	31	6
1953	38	1	42	3	40	7
1954	39	-	31	2	17	2
1955	26	-	16	1	15	8
1956	86	5	29	7	18	7
1957	63	3	32	3	22	7
1958	40	3	38	6	22	5
1959	74	4	30	7	12	1
1960	44	2	36	7	25	4
1961	62	-	29	-	17	2
1962	43	-	31	4	20	3
1963	56	1	20	1	14	5
Gesamt-zahl	612	20 =3,2 %	357	45 = 12 %	253	57 =22,5 %

Zu Tabelle 2

A = leichte Hyperthyreosen
B = mittelschwere Hyperthyreosen
C = schwere Hyperthyreosen
T = Anteil der Thymusresektionen

Die Gesamtzahl der 1222 operativ behandelten Hyperthyreosen wurde in leichte, mittelschwere und schwere Formen unterteilt. Auf die leichten Hyperthyreosen (A) entfielen 612 Fälle = 50 % des Krankengutes.
Es folgten die mittelschweren (B) mit 357 = 29,3 %
und die schweren (C) mit 253 = 20,7 %.

Unter den leichten Hyperthyreosen fanden sich
20 = 3,2 % Thymusträger, unter den mittelschweren
45 = 12 % und unter den schweren Hyperthyreosen
57 = 22,5% Thymusträger.

Die Beurteilung des jeweiligen Schweregrades erfolgte gemäß nachstehender Gesichtspunkte, sowie zusätzlich nach dem histologischen Befund des Operationsmaterials:

Leichte Hyperthyreosen

Kropf von wechselnder Form und Größe, nicht pulsierend, Carotidenschlag nicht verstärkt. Subjektive Herzbeschwerden, Pulsfrequenz unter 100/min. Leichte nervöse Erscheinungen, keine Abmagerung, kein Exophthalmus, Grundumsatz nicht über +30%.

Mittelschwere Hyperthyreosen

Struma oft pulsierend, Carotidenschlag mäßig verstärkt. Erhebliche Herzbeschwerden. Tachykardie zwischen 100 und 120/min. Deutliche nervöse Störungen. Mäßige Abmagerung. Grundumsatz nicht über +50%.

Schwere Hyperthyreosen

Kropfgefäße stark schwirrend, Carotidenschlag deutlich verstärkt. Schwere Herzerscheinungen. Tachycardie über 120/min. Sehr starke nervöse Störungen. Erhebliche Gewichtsabnahme. Exophthalmus meist deutlich nachweisbar. Grundumsatz über +50 %.

Die Größe der gewonnenen, histologisch gesicherten Thymuspräparate schwankte zwischen Kleinfingerendgliedbis Zeigefingergröße, ihr Gewicht zwischen 1 bis 11 Gramm. Aus Größe und Gewicht der Präparate ließen sich keinerlei Rückschlüsse auf den jeweiligen Schweregrad der Hyperthyreose ziehen, anders verhielt es sich beim histologischen Bild. Im Gegensatz zu den leichten und mittelschweren Hyperthyreosen, wo überwiegend nur vereinzelt Hassal'sche Körperchen im Thymusgewebe auftraten, waren bei den schweren Fällen meist deutlich vermehrt Hassal'sche Körperchen in den histologischen Präparaten zu beobachten.

Bei allen drei Gruppen traten deutlich vermehrt Lymphocyten im Thymusgewebe auf, am ausgeprägtesten wiederum bei den schweren Hyperthyreosen.

Hier seien noch kurz zwei Probleme angeführt, die bei der Suche nach dem Thymus von Bedeutung sind:
Aufgrund seiner topographischen Lage ist der Thymus nur nach teilweiser Spaltung des Sternums vollständig und unter Sicht mit seinen zwei seitlichen Lappen erreichbar (SAEGESSER). Beim Vorgehen vom Kocher'schen Kragenschnitt aus, wie es in unseren Fällen erfolgte, gelingt es nur in den oberen Mediastinalraum vorzudringen und den Thymus aus seiner Kapsel auszuschälen. Bei diesem Verfahren besteht keine sichere Kontrollmöglichkeit bezüglich eventuell belassener Thymusreste.

Das zweite Problem ergibt sich aus der an unserer Klinik in den Jahren 1952 bis einschließlich 1962 praktizierten medikamentösen Operationsvorbereitung mit Methylthiourazil oder Thiamazol (Favistan) bei mittelschweren und schweren Hyperthyreosen.
Wie eine japanische Forschergruppe (YOSOJI ITO et al.) bei einer Versuchsreihe an männlichen und weiblichen Ratten feststellte, rief die Verabreichung von antithyreoidalen Substanzen, speziell von Methylmercaptoimidazol und Thioharnstoffderivaten, eine auffallende Atrophie des Thymus hervor.
Bezogen auf unsere Untersuchungen würde dies die Möglichkeit einer wesentlich größeren Zahl von Thymushyperplasien in den Gruppen B und C in Tabelle 2 bedeuten, sofern nicht präoperativ mit den genannten Thyreostatikas behandelt und somit gleichzeitig eine Thymusatrophie hervorgerufen worden wäre.

Die Zahlenanalyse von Tabelle 2 erlaubt jedoch auch ohne Berücksichtigung der genannten Probleme folgenden Rückschluß:
Die Häufigkeit des Vorliegens einer Thymushyperplasie hängt mit dem Schweregrad der Hyperthyreose zusammen. D.h. mit zunehmendem Schweregrad der Hyperthyreosen nimmt die Häufigkeit des Auftretens einer Thymushyperplasie zu.
Zusammenfassend ist damit die erste Arbeithypothese bestätigt.

In der folgenden Zusammenstellung wurden die postoperativ aufgetretenen hyperthyreotischen Reaktionen bei nur strumaresecierten einerseits, sowie bei struma- und thymusresecierten Patienten andererseits erfaßt und entsprechend ihrer Verlaufsform und dem Grad der Hyperthyreose eingeordnet.

Tabelle 3

	A			B			C			Gesamtzahl
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	
Nur strumaresecierte Patienten	5	1	-	3	2	2	19	-	1	a = 27 b = 3 c = 3
Struma- u. thymusresecierte Patienten	-	-	-	7	-	-	5	-	-	a = 12 b = 0 c = 0

A = Reaktionen bei leichten Hyperthyreosen
B = " " mittelschweren Hyperthyreosen
C = " " schweren Hyperthyreosen

a = mäßige Reaktion
b = schwere Reaktion
c = tödliche Reaktion

Aus Tabelle 3 geht bereits eindeutig hervor, daß die Komplikationsrate bei den nur Strumaresecierten entschieden höher liegt als bei den gleichzeitig Struma- und Thymusresezierten, wobei letztere in der Gruppe A keine und in den Gruppen B und C lediglich mäßige Reaktionen zu verzeichnen hatten, während bei den nur Strumaresecierten in sämtlichen Gruppen schwere und in den Gruppen B und C sogar tödliche Reaktionen auftraten.

Um sich ein anschauliches Bild von diesem Ergebnis machen zu können, wurden in Tabelle 4 nochmals alle Ausgangszahlen gegenübergestellt.

Tabelle 4

	A	B	C
GESAMTZAHL	612	357	253
Nur struma-resecierte Patienten	592	312	196
a	5	3	19
b	1	2	-
c	-	2	1
Struma- u. thymusresecierte Pat.	20	45	57
a	-	7	5
b	-	-	-
c	-	-	-

Zu Tabelle 4

A = leichte Hyperthyreosen
B = mittelschwere Hyperthyreosen
C = schwere Hyperthyreosen

a = mäßige Reaktion
b = schwere Reaktion
c = tödliche Reaktion

In der Gruppe A (= leichte Hyperthyreosen) ist der Anteil der gleichzeitig Struma- und Thymusresecierten gegenüber den nur Strumaresecierten zu gering, als daß aus dem Fehlen von postoperativen thyreotoxischen Reaktionen Folgerungen gezogen werden könnten. Hingegen kommen in der Gruppe B (= mittelschwere Hyperthyreosen) bei den gleichzeitig Struma- und Thymusresecierten im Verhältnis auffallend viele mäßige Reaktionen vor: 15,6 % gegenüber knapp 1 % (0,96%) bei den nur Strumaresecierten. Berücksichtigt man jedoch, daß abgesehen von 2 schweren Reaktionen bei den nur Strumaresecierten auch 2 Todesfälle zu verzeichnen waren, so verliert die größere Zahl der mäßigen Reaktionen bei den zusätzlich Thymusresecierten an Bedeutung.

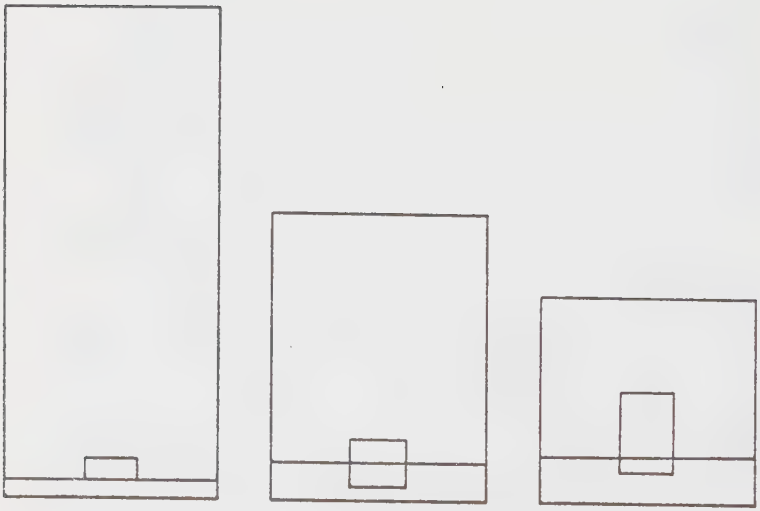
In der Gruppe C (= schwere Hyperthyreosen) halten sich die mäßigen Reaktionen bei den Vergleichsgruppen prozentual in etwa die Waage, schwere Reaktionen blieben aus. Bei den nur Strumaresecierten ist jedoch wieder ein Todesfall zu verzeichnen.

Insgesamt traten bei den zugleich Struma- und Thymusresecierten nur mäßige Reaktionen auf, während bei den nur Strumaresecierten in der Gruppe B zwei Todesfälle und in der Gruppe C ein Todesfall zu verzeichnen waren.

Es ergibt sich somit eine Bestätigung der Arbeitshypothesen 2 und 3: durch die Thymusresektion werden eine Eindämmung der postoperativen thyreotoxischen Krisen nach Zahl und Ausmaß erreicht sowie tödlich verlaufende postoperative thyreotoxische Krisen vermieden.

Um sich eine Vorstellung von den Größenverhältnissen der zum Vergleich stehenden Zahlengruppen machen zu können, wurden abschließend die Tabellen 2,3 und 4 zu einer graphischen Darstellung zusammengefaßt.

Darstellung 1



A B C

Sie zeigt im absoluten Verhältnis die in den Jahren 1952 bis 1963 operativ behandelten Hyperthyreosen verschiedener Schweregrade unter Einbeziehung der gleichzeitigen Struma- und Thymusresektionen und der jeweiligen Komplikationsraten.

A = Gesamtzahl der leichten Hyperthyreosen
B = Gesamtzahl der mittelschweren Hyperthyreosen
C = Gesamtzahl der schweren Hyperthyreosen

Sämtliche drei Gruppen sind durch eine Trennlinie unterteilt: das große Feld über der Trennlinie stellt jeweils die Anzahl der nur Strumaresecierten dar, das Feld unterhalb der Trennlinie die zugleich Struma- und Thymusresecierten. Die kleinen Felder über- und unterhalb der Trennlinien verdeutlichen die Anzahl der postoperativen Krisen, oberhalb in der Gruppe der Strumaresecierten, unterhalb bei den gleichzeitig Struma- und Thymusresezierten.

Das hier zur Untersuchung gelangte Krankengut der Klinik war lediglich bis einschließlich 1963 verwertbar, da in der Folgezeit die Operationsvorbereitung mit Endojodin einsetzte.

Wie LORENZ in seiner Dissertation über die Operationsvorbehandlung der Hyperthyreosen mit Endojodin ausarbeitete, lassen sich dadurch schwere postoperative Krisen zahlenmäßig einschränken und tödlich verlaufende Krisen vermeiden. Als weiterer Vorteil ergibt sich eine Verkürzung der Vorbereitungszeit sowie der Gesamtdauer des Krankenhausaufenthaltes.

Aus diesen Gründen ließ man nach Einführung des Endojodins an unserer Klinik (Ende 1963) von der Thymusresektion ab, da man mit der Endojodinbehandlung ein

wesentlich unproblematischeres Verfahren zur Eindämmung der postoperativen thyreotoxischen Krisen und Vermeidung tödlicher Reaktionen in die Hand bekommen hatte.

E. DISKUSSION

Während der letzten 20 Jahre traten nur noch vereinzelt Stimmen auf, die sich für eine direkte Einflußnahme des Thymus auf das hyperthyreotische Geschehen aussprachen. Nachdem sich keine der in der Vergangenheit diskutierten Theorien, angefangen beim "thymischen Basedow" bis zur antithyreoidalen Wirkung des Thymus beweisen ließ, war es still geworden um dieses Problem. Verschiedene neuere Gesichtspunkte trugen ein übriges dazu bei, daß der sogenannte "Thymus persistens" bei der Hyperthyreose als Nebenbefund eingestuft wurde. So sollte zum Beispiel als logische Schlußfolgerung aus den Ergebnissen zahlreicher Untersucher die Hyperplasie des Thymus und des lymphatischen Apparates mit großer Wahrscheinlichkeit auf den Wegfall des thymo-lymphoklastischen Effektes der Glukocorticoide zurückzuführen sein, da sich, wie bereits früher erwähnt, bei schweren Hyperthyreosen eine Nebennierenrindeninsuffizienz einstellt (s.S. 7).

Manche Autoren schreiben dem thyreotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens eine wachstumsanregende Wirkung auf den Thymus zu. Entsprechend sollen sich Thymushyperplasien bei denjenigen Hyperthyreosen finden, bei welchen primär eine vermehrte Ausschüttung von thyreotropem Hormon vorliegt (REIN-SCHNEIDER 1964, FACHET, KRACHT, und SPAETHE). In gleichem Maße wie schilddrüsen-stimulierendes Hormon soll auch Thyroxin einen thymoplatischen Effekt haben (ERNSTRÖM, ERNSTRÖM und LARSSON).

Es deutet also vieles darauf hin, daß die Thymushyperplasie bei der Hyperthyreose als sekundäre Reaktion zu werten ist und es scheint, nachdem MILLER und seine Mitarbeiter den Beweis erbrachten, daß der Thymus als Motor für die Entwicklung immunologischer Funktionen anzusehen ist, als sei man viele Jahrzehnte einer falschen Spur nachgegangen. Doch gerade durch die Entwicklung der Immunbiologie ergaben sich völlig neue Gesichtspunkte, das Postulat nach einer Funktionseinheit zwischen Schilddrüse und Thymus drängte sich in den Vordergrund (SUNDER-PLASSMANN et al., 1971).

Neuere Untersuchungen deckten auf, daß sowohl bei den meisten Hyperthyreosen als auch euthyreoten Strumen verschiedene Grade von Autoimmun - Thyreoiditis angetroffen werden (ANDERSON, J.R. et al., TAGE HJORT, ROITT und DONIACH, HALL, R. et al.). Sie sind charakterisiert durch fokale chronische Entzündungsherde im Schilddrüsengewebe und durch das Auftreten von Schilddrüsen - Autoantikörpern im Blut. Auch E. MEISTER sieht die am auffälligsten bei schweren Hyperthyreosen zu beobachtende Infiltration und Bildung von Keimzentren im Schilddrüsengewebe als Zeichen abgelaufener Immunreaktionen.

Man kennt bisher drei verschiedene Typen von schilddrüsenspezifischen Autoantigenen (HJORT), von denen das am besten untersuchte Thyreoglobulin ist (DONIACH und ROITT, WITEBSKY et al.), das normalerweise nur in der Schilddrüse vorkommt. HILL berichtet von Serumuntersuchungen bei 1297 Patienten, die keinerlei Schilddrüsenstörungen zeigten, dabei aber Thyreoglobulin-Antikörper aufwiesen. Im Kolloid ist noch ein weiteres, seiner Natur nach noch unbekanntes Autoantigen enthalten,

genannt CA_2. Das dritte Autoantigen wird innerhalb der Zellen gefunden, in höchster Konzentration aber im Schilddrüsengewebe hyperthyreoter Patienten (ROITT und DONIACH). Ein seit längerem bekannter, wegen seiner Eigenschaft als "LATS" (Long Acting Thyroid Stimulator) bezeichneter Faktor ist wahrscheinlich ein Immunglobulin vom Typ 7-S-Gamma. Er wird besonders häufig, aber nicht ausschließlich bei gleichzeitiger Anwesenheit endokriner Augensymptome gefunden, das Antigen ist noch nicht bekannt (KLEIN, E. 1969). Während im Thymus normalerweise Antikörperbildung nicht stattfindet, ließen sich neuerdings im operativ entfernten Thymus bei schweren Hyperthyreosen Gamma-G-Globulin-produzierende Zellen nachweisen (SUNDER-PLASSMANN et al., 1971).

Es scheint also, als gehöre die Hyperthyreose zum größten Teil zu den Autoaggressionskrankheiten (REINSCHNEIDER 1971); wie sehr auch immer die Anhaltspunkte dafür in den Blickpunkt gerückt sind, so wenig ist aber letzten Endes zur Zeit bekannt, ob diese eine partielle, eine zentrale, oder als Folgeerscheinung nur eine relativ belanglose Rolle in der Pathogenese der Hyperthyreose spielen (KLEIN, E. 1969).

Wie bereits früher erwähnt, wurden auch an unserer Klinik seit langem Zusammenhänge zwischen Thymushyperplasie und Hyperthyreose vermutet.
Man hatte die Beobachtung gemacht, daß bei denjenigen Hyperthyreosen, die nur zögernd auf die Operationsvorbehandlung ansprachen, häufig intraoperativ eine Hyperplasie des Thymus nachgewiesen werden konnte. Da gerade bei diesen Fällen meist eine verstärkte

postoperative hyperthyreotische Reaktion auftrat, ging man dazu über, den Thymus gleichzeitig bei der Strumektomie zu entfernen, in der Hoffnung, dadurch einen günstigeren, d.h. milderen Verlauf der Reaktion zu erzielen. Diese Maßnahme wurde vom Jahr 1952 bis einschließlich 1963 bei jeder Hyperthyreose, soweit möglich, durchgeführt.

Die Auswertung unseres umfangreichen Krankengutes zeigte, daß durch die gleichzeitige Struma- und Thymusresektion eine Eindämmung der postoperativen hyperthyreotischen Krisen nach Zahl und Ausmaß erreicht und tödlich verlaufende Krisen vermieden wurden.

Dieses Ergebnis spricht zwar für die Richtigkeit unserer Maßnahme und für eine mögliche Aktivierung der Schilddrüse durch den Thymus, jedoch lassen sich auch hieraus keine verbindlichen pathogenetischen Aspekte ableiten.

Zweifellos bestehen Anhaltspunkte für ein autoimmunologisches Geschehen bei der Hyperthyreose; der Weg, über den eine Korrespondenz zwischen Schilddrüse und Thymus erfolgt, und die Rolle, die ihr bei der Pathogenese der Hyperthyreose zukommt, liegen noch völlig im Dunkeln.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem kurzen geschichtlichen Abriß der Hyperthyreose folgt die Betrachtung der hyperthyreotischen Krise unter endokrinologischen Aspekten. Anschließend wird die Physiologie des Thymus unter Einbeziehung seiner Reaktionen auf Hormone und seine Stellung im hyperthyreotischen Formenkreis dargestellt, wobei auch die wesentlichsten Thymus-Schilddrüsen-Theorien geschildert werden.

Sodann wird anhand eines Krankengutes von 1222 operativ behandelten hyperthyreotischen Strumen untersucht, ob im Gegensatz zur alleinigen Strumaresektion durch gleichzeitige Strumaresektion und Thymusresektion eine Einflußnahme auf postoperativ auftretende hyperthyreotische Krisen möglich ist und Todesfälle vermieden werden können.

Es ließ sich einwandfrei feststellen, daß die Komplikationsrate bei alleiniger Strumaresektion entschieden höher lag als bei gleichzeitiger Struma- und Thymusresektion. Bei den nur Strumaresecierten traten schwere und sogar tödliche postoperative hyperthyreotische Krisen auf, bei den gleichzeitig Struma- und Thymusresecierten kam es lediglich zu mäßigen Reaktionen.

Abschließend werden dann im Diskussionsteil neueste immunologische Aspekte bei der Betrachtung des Schilddrüsen-Thymus-Problems erwähnt.

LITERATUR

Abelin, J.: Thyroxinabwehr
Klinische Wochenschrift 31, 145 (1953)

Adler, E.: Zur Chirurgie der Thymushyperplasie im Kindesalter
Ztblt. f. Chirurgie, 47, 1855-60 (1963)

Adler, H.: Physiologie und Pathologie des Thymus. Eine klinisch-experimentelle Studie
Dt.Z.Chir. 250, 614 (1938)

Myasthenie und Basedow
Arch.klin.Chir. 196, 612 (1939)

Thymusfunktion bei Myasthenie, Myotonie und Morbus Basedow
Arch. klin. Chir. 193, 743 (1938)

Anderson, J.R., J.A. Young: Autoimmunity and Thyrotoxikosis
Brit.Med. J. 5425, 1630-32 (1964)

Aschoff, H.: Über die Rolle des Thymus beim Morbus Basedow
Klin.Wschr. 14, 395 (1935)

Beitzke, H.: Die Biologie der Nebennierensysteme
Berliner klin.Wchschr. 46, 1769 (1909)

Über den sog. Status thymicus
Wiener med.Wchschr.10/11, 182 (1951)

Berri, N.: La crisi tiroidea postoperatoria (Ricerche sperimentali)
Arch.Sci.med. 93, 425 (1952)

Birosz, B., Gy. Pataky, L. Kadas: Untersuchungen der NNR-funktion bei Strumakranken zur Beurteilung der Operationsbelastung
Ztblt.f.Chirurgie 45, 2197-2203 (1960)

Capelle-Bayer: Thymektomie bei Morbus Basedow
Beiträge zur klin.Chir. Bd.72 (1911)

Thymus und Schilddrüse in ihren wechselseitigen Beziehungen zum Morbus Basedow
Beiträge zur klin.Chir. Bd.58 (1913)

Cherdyntsev, S.G.: In the mechanism of the functional relation of the thymus to the thyroid gland
Probl.Endokr.Gormonoter. 6, 30-5 (1962)

Denk, W.: Die Chirurgie der Drüsen mit innerer Sekretion
Dt.Z.Chir. 267, 496 (1951)

Dennig, H.: Lehrbuch der inneren Medizin. Bd.I
Georg Thieme Verlg.Stuttgart, 1964

Doniach, D. and J.M. Roitt: Autoimmunity in Hashimoto's Disease and its Implications
J.clin.Endocrinol.17, 1293-1304 (1957)

Dorfman, R.J. and A.S. Dorfman: Thymolytische Wirksamkeit von Corticoiden in Kombination mit anderen Steroiden
Endokrinologie 44, 395 (1963)

Dougherty, T.F.: Effect of hormones on lymphatic tissue
Physiol. Rev.32, 379-401 (1952)

Dougherty, T.F., Berliner, M.L. and D.L. Berliner: Hormonal influence on lymphocyte differentiation from RES - cells
Ann.N.Y.Acad.Sci. 88, 78-82 (1960)

Hormonal control of lymphocyte production and destruction
Progr.Hemat. III 155-169 (1962)

Ehrenbrand, F.: Beiträge zur Morphokinese der Nebennierenrinde bei experimenteller Hyperthyreose
Anatomischer Anzeiger 101, 41 (1954)

Ernström, U.: Thyroxin induced changes in cellcomposition of lymphnode-tissue, spleen and thymus
Acta path. et mikrobiol.scandinavica 59, 145 - 155 (1963)

Ernström, U. and L. Gyllenstein: The histologic picture in thyroxin-induced lymphatic hyperplasia
Acta path. et microbiol.scand.47, 243 - 255 (1959)

Ernström, U. and B. Larsson: Influence of thyroxin on the mitochondrial contents of thymic and lymphnode cells
Acta path. et microbiol.scand.59, 304 - 310 (1963)

Fachet, J., K. Vallent, M. Palkovits und J. Földes: Über die Wirkung der Thymektomie auf die Schilddrüsenfunktion
Endokrinologie 45, 247 - 53 (1963)

Fachet, J., K. Vallent, M. Palkovits and ZS. ACS: Influence of the Thymus on Adrenocortical Hyperactivity in Hyperthyroidism
Acta Medica Akad.Sci. Hung. Tom 20 Fasc.III 281 - 327 (1964)

Folkman, J. and L.H. Edmunds: Endocrine pacemaker for complete heartblock
Circulation Res. 10, 632 (1962)

Garre: Zitiert nach Kirschner, M.

Gebele, H.: Über Thymus und Schilddrüse
Dtsch.Z.Chir. 215, 186 (1929)

Goldfien, A., S.H. Zileli, D. Goodman and G.W. Thorn: Die Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im menschlichen Plasma
Endokrinologie 43, 306 (1962)

Gowans, J.L., Mc Gregor, D.D., D.M. Cowen and C.E. Ford: Initiation of immune responses by small lymphocytes
Nature, Lond. 196, 651 - 655 (1962)

Greep, R.O. and H.W. Deane: Histological, cytochemical and physiological observationes on the regeneration of the rats adrenal gland following enucleation
Endocrinology 45, 42 (1949)

Guleke, N.: Zitiert nach W. Denk

Haberer, V.: Thymusreduction beim Morbus Basedow
Wiener med.Wschr. Bd. 54 (1907)

Weiter Erfahrungen über Thymusreduction bei Basedow und Struma
Arch.klin.Chir. Bd. 105 (1914)

Haberer, V.: Über die klinische Bedeutung der Thymusdrüse mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Basedow und des status lymphaticus
Med. Klinik 10. Jg. 1087

Hall, R., S.G. Owen and G.A. Smart: Evidence for genetic predisposition to formation of thyroid autoantibodies
Lancet 2, 187 (1960)

Hall, R., K.M. Saxena and Owen, S.G.: A study of the parents of patients with Hashimoto's disease
Lancet 2, 1291 (1962)

Hammar, J.A.: Beiträge zur Konstitutionsanatomie. I Mikroskopische Analyse der Thymus in 25 Fällen Basedow'scher Krankheit (4 Fälle im Nachtrag)
Brun's Beitr. 104, 469 (1917)
Experimentelle Untersuchung der Thymus- ihre Rolle bei der Immunisierung
Z.mikr.anat.Forsch.44, 425-50 (1938)

Hart, C.: Zitiert nach W. Koch

Haumann, W., R. Voss, J.H. Scharf und F. Ehrenbrand: Dämpfung des Hypophysen-Schilddrüsen-Systems als neuartige Behandlung thyreotoxischer Erkrankungen
Endokrinologie 38, 1 - 28 (1959)

Harrison, T.S.: Adrenal - Medullary and Thyroid Relationships
Physiological Reviews, 44, 161 (1964)

Hechter, O.: Lymphocyte discharge from isolated rabbit spleen by adrenalcortical extract
Endocrinology 42, 285 - 306 (1948)

Hildemann, W.H.: Immunogenetic studies of amphibians and reptiles
Ann.N.Y.Acad.Sci. 97, 139 - 152 (1961)

Hill, O.W.: Thyroglobulin Antibodies in 1297 Patients without Thyroid disease
Brit.Med.J. 5230-5242, 1793-96 (1961)

Hjort, Tage: The Thyreoglobulin Pool in the Thyroid gland in patients with and without Thyroid - Autoamtibodies
Acta path. et microb. scandinavica 58/59, 429 (1963)

Hoff, F.: Krankheit und Adaptation
Die medizinische Welt 1, 1-10 (1964)

Jahn, D.: Kompensierende und dekompensierende Hyperthyreosen und ihre Beziehungen zum Adaptationssyndrom SELYE's
Med.Klin. 16, 512-17 (1952)

Kadas, L., B. Birosz, GY. Pataky: Untersuchungen der NNR-funktion bei Strumakranken zur Beurteilung der Operationsbelastung
Acta med. acad.scient. hungaricae 8, 213 (1955)

Kadas, L. und E. Farkas: Hormonale Veränderungen in der Basedowkrise mit besonderer Rücksicht auf die Nebennierenfunktion
Acta med. acad. scient. hungaricae 8, 175 (1955)

Kay, H.E.M., J.H.L. Playfair, M. Wolfendale and P.K. Hopper: Development of the thymus in the human foetus and its relation to immunological potential
Nature, Lond. 196, 238-240 (1962)

Keminger, K.: Tödliche Komplikationen durch Cortison bei Thyreotoxicosen
Langenbecks Arch.klin.Chir. 299, 605 - 13 (1962)

Keminger, K. und J. Piribauer: Morphologische Befunde bei tödlich verlaufenden postoperativen thyreotoxischen Krisen. Zugleich ein Beitrag zum Status Thymico-lymphaticus
Langenbecks Arch.klin.Chir.und Dtsch.Z.Chir. Bd. 286, 351-367 (1957)

Kirschner, M.: Eingriffe an der Schilddrüse und am Thymus. Allgemeine und spezielle Operationslehre
III/2 Verlg. Julius Springer Berlin 1934

Klein, E.: Erkrankungen der Schilddrüse
Lehrbuch der Inneren Medizin-Gross-Jahn
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1966

Die Schilddrüse.
Diagnostik und Therapie ihrer Krankheiten
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1969

Klein, Fr.: Über das Verhältnis zwischen Schilddrüse und Thymus
Virchows Arch. 301, 736 (1938)

Klose, W.: Zitiert nach Koch, W.

Koch, W.: Basedow und Thymus.
Inaugural-Dissertation.Medizinische Fakultät der Univ.München 1954

Kracht, J. und M. Spaethe: Über Wechselbeziehungen zwischen Schilddrüse und Nebennierenrinde. I.Mittlg.
Virchos Archiv 323, 174-93 (1953)

Krück, F.: Stressbedingte humorale Reaktionen. Postoperative Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushalts
F.K. Schattauer Verlg., Stuttgart - New York 1968

Liebegott, G.: Die Pathologie der Nebennieren
Verh.Dtsch.Ges.Path. 1953, 36.Tagg.

Lorenz, W.: Die Operationsvorbehandlung des Morbus-Basedow, der schweren Thyreotoxikose sowie des dekompensierten toxischen Adenoms mit Endojodin
Inaugural-Dissertation
Med.Fakultät der Univ.München 1969

Marine, D., O.T. Manley and E.J. Bauman: Influence of thyroidektomy on the thymusgland of rabbits.
J. of Exper.Med. 40, 429 (1924)

Mc Eachern, D. and J.L. Parnell: Relationship of hyperthyreoidism to myasthenia gravis
J.Clin.Endocrin. 8, 842 - 850 (1948)

Meister, E.: Zur Lehre der aseptischen, chronischen Thyreoiditis
Endokrinologie 44, 13 (1963)

Melchior, E.: Ist der postoperative Basedowtod ein Thymustod?
Berl.klin.Wchschr. 35 (1917)
Zitiert nach Koch: Zbl.Chir.717 (1931)

Metcalf, D. and M.JR. Ishidate: Periodic-acid-Schiff-positive giant cells in the mouse thymus cortex
Nature, Lond. 191, 305 (1961)

Metcalf, D. and M.Jr. Ishidate: PAS - positive reticulum cells in the thymus cortex of high and low leukemia strains of mice
Austr.J.exp.Biol.med.Sci. 40, 57-72 (1962)

Meyer, G.: Ergebnisse der neuen Thymusforschung
Die medizinische Welt 15, 872-876 (1964)

Miller, J.F.A.P. und P. Dukor: Die Biologie des Thymus
S. Karger, Basel (Schweiz) New York 1964

Neumeyer, G.: Beziehungen zwischen Schilddrüse und Thymus auf Grund experimenteller Untersuchungen, insbesondere beim Basedow und der Hyperthyreose
Zbl. Chir. 690 (1938)

Paltauf, A.: Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tod
Wien.klin.Wschr. 2, 877 (1889)
Wien.klin.Wschr. 3, 172 (1890)

Papermaster: Zitiert nach Miller

Pepper, F.J.: The effect of age, pregnancy and lactation on the thymus gland and lymph nodes of the mouse
J. Endocrin. 22, 335 - 348 (1961)

Rathke, R.: Die Bedeutung des Thymus beim Basedow
Arch.klin.Chir. Bd. 190 (1937)

Redwitz, v.: Zitiert nach Miller

Rein - Schneider: Einführung in die Physiologie des Menschen
S.393 Springer Verlag 1964, 15.Auflg.
S.297 Springer Verlag 1971, 16.Auflg.

Reinwein, H.: Endokrine-, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Lehrbuch der inneren Medizin von H. Dennig, Stuttgart 1964, 1.Teil

Richard, M.: Basedow und Hyperthyreose
Schweizer Med.Wschr. 81, 1165 (1951)

Roitt and Doniach: Thyroid Auto - Immunity
Brit.Med.Bull. 16, 152-158 (1960)

Saegesser, M.: Spezielle chirurg. Therapie
Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart 1963

Saller, K.: Thyreotoxikose, Basedow und Kropf
Karl F. Haug Verlag, Berlin-Saulgau

Santisteban, G.A.: The growth and involution of lymphatic tissue and its interrelationships to ageing and to growth of the adrenal glands and sex organs in CBA mice
Anat. Rec. 136, 117 - 126 (1960)

Sauerbruch, F.: Kongreßbericht
Arch.klin.Chir. 157 (1931)

Selye, H.: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications
Brit. J. exp. Path. 17, 234-48 (1938)

Selye, H. and H. Stone: Experimental morphology of the adrenal cortex
Springfield: Ch.C. Thomas, 1950

Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom
Stuttgart, 1953

Sloan, H.E.: Thymus in myasthenia gravis, with observations on the normal anatomy and histology of the thymus
Surgery 13, 154 - 174 (1943)

Sunder-Plassmann, P.: Basedow - Studien. Morphologisch-experimentelle Untersuchungen an Schilddrüse und Thymus zum Problem der Basedow'schen Krankheit und des Kropfes
Erg. Chir. 33, 268 (1940)

Sunder-Plassmann, P., G. Menges, L. Backmann, E. Schnepper: Startmechanismen der Immunreaktion
Dtsch.Ärzteblatt ärztl.Mittlg. 41, 2715 (1971)

Schacher, J., J.S.L. Browne and H. Selye: Effect of variois sterols on thymus in adrenalectomiced rat
Proc.Soc.exp.Biol.N.Y.36, 488-491 (1937)

Stephenson, N.R.: Die thymolytische Aktivität von 21 - Desoxycorticosteroiden
Endokrinologie 45, 88 (1963)

Tesseraux, H.: Physiologie und Pathologie des Thymus unter besonderer Berücksichtigung der pathologischen Morphologie. 2.Auflage
J.A. Barth, Leipzig 1959

Tomkins, G.M.: Encymatic metabolism of corticosteroids
Ann.N.Y.Acad.Sci. 82, 836-845 (1959)

Tonutti, E.: Normale Anatomie der endokrinen Drüsen und endokrine Regulation
Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie I/2 - Kaufmann, Berlin 1956

Vrbova, H.: Ein Beitrag zur Frage der NNR-Funktion bei klinischen Thyreopathien
Endokrinologie 43, 29-44 (1962)

Waksman, Byron, H.: Thymus Experimentation
The New England Journal of Medicine 270, 1018 (1964)

Weissbecker, L.: Hyperthyreose oder "vegetative Dystonie"
Zt.ärztl.Fortbildung (West-Berlin) 7, 451 - 455 (1963)

Witebsky, E., N.R. Rose and S. Shulman: The Autoantibody Nature of the Thyroiditis Antibody and the Role of Thyroglobulin in the Reaction
Lancet 808 - 10 (1958)

Wittels, J.: Über den postoperativen Basedowtod und seine Verhütung
Mitt.Grenzgeb.Med.u.Chir. 43, 388 (1932 - 1934)

Wurtmann, R.J., I.J. Kopin and J. Axelrod: Schilddrüsenfunktion und cardialer Einfluß der Catecholamine
Endokrinologie 46, 210 (1964)

Yosoji Ito, Junkawada and Munetsugu Kurata: On the functional correlation between salivary glands and other endocrine Organs IV.
The effect of antithyroid drugs on the thymus and salivary glands of the rat and the study on the relation between these two organs
Endocrinol.Japon. 8(3), 210-216 (1961)

Zenker, R.: Zitiert nach der chirurg. Hauptvorlesung - München 1964

Ziegler, H.K.: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Nebenniere, lymphat.Diathese, Status thymico-lymphaticus und Thymustod
Zt. f. Kinderheilkd. 8o, 432-42 (1957)

Zukschwert, L.: Die hyperthyreote Struma
Z.f. ärztl.Fortbildg. (West-Berlin) 9, 598 - 606 (1963)

LEBENSLAUF

Ich, Ernst Martin Fleischmann, wurde am 5.X.1938 als einziges Kind des Werkzeugmachers Martin Fleischmann und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Winkler, in Ingolstadt geboren. 1940 zog meine Familie nach München, von hier erfolgte 1944/45 die vorübergehende Evakuierung nach Inning am Ammersee, wo ich im gleichen Zeitraum eingeschult wurde.

Nach der Rückkehr nach München 1945 besuchte ich bis einschließlich der 6. Klasse die Volksschule an der Südl. Auffahrtsallee, anschließend trat ich für zwei Jahre in das humanistische Gymnasium der Benediktiner in Rohr ein. Von der dritten Klasse an war ich Schüler am Ludwigsgymnasium München, wo ich im Juni 1960 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einem Semester Physikstudium an der TH-München schrieb ich mich im Sommersemester 1961 an der medizinischen Fakultät der Universität München ein, vor der ich im Juli 1967 das ärztliche Staatsexamen ablegte.

Im September 1967 heiratete ich die Kollegin Helge Roßner.

Von der folgenden zweijährigen Medizinalassistentenzeit war ich in der Reihenfolge 6 Monate am internen Krankenhaus Kempfenhausen der Stadt München, 9 Monate auf der chirurgischen Abteilung des Marienkrankenhauses Nordhorn, 3 1/2 Monate am pathologischen Institut des städt.Krankenhauses München-Harlaching, 4 1/2 Monate auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg und 1 Monat auf der Anästhesieabteilung der Universität Kiel tätig.

Die Bestallung als Arzt erhielt ich im Dezember 1969.

Nach Ableistung meines Wehrdienstes in Form einer 3-monatigen Wehrübung bin ich seit dem 1. Juli 1970 als chirurgischer Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Starnberg tätig.